

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Date d'expédition (jour mois année)
15 avril 1998 (15.04.98)

Destinataire:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Demande internationale no
PCT/FR97/01589

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
ST96025

Date du dépôt international (jour/mois/année)
10 septembre 1997 (10.09.97)

Date de priorité (jour mois année)
13 septembre 1996 (13.09.96)

Déposant

HAASE, Georg etc

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire internationale présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

18 mars 1998 (18.03.98)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le

2. L'élection a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

RECEIVED

OCT 2 1 1999

TECH CENTER 1600/2900

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Nicola Wolff

no de télecopieur: (41-22) 740.14.35

no de téléphone: +41 22 345.83.38

09 2546.7 16C1

PCT/FR97/01589

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION CONCERNANT LA
TRANSMISSION DE DOCUMENTS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

RECEIVED

Destinataire:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

OCT 21 1999
TECH CENTER 1600/2900

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 29 mars 1999 (29.03.99)	
Demande internationale no PCT/FR97/01589	Date du dépôt international 10 septembre 1997 (10.09.97)
Déposant RHONE-POULENC RORER S.A. etc	

Le Bureau international transmet ci-joint le nombre de copies indiqué ci-après des documents suivants:

copie de la traduction en langue anglaise du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3a))

RECEIVED

OCT 21 1999

TECH CENTER 1600/2900

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Christelle Croci no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST96025	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 97/ 01589	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10/09/1997	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 13/09/1996
Déposant RHONE-POULENC RORER S.A. et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).
2. **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).
3. La demande internationale contient la divulgation **d'un listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés** et la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage de séquence
 - déposé avec la demande internationale
 - fourni par le déposant séparément de la demande internationale
 - sans être accompagnée d'une déclaration selon laquelle il n'inclut pas d'éléments allant au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée.
 - transcrit par l'administration
4. En ce qui concerne le titre. le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
 Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:
5. En ce qui concerne l'**abrégé**.
 - le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
 - le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.
6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la suivante:
 Figure n° _____
 - suggérée par le déposant.
 - parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
 - parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 97/01589

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C12N15/12 A61K48/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 25804 A (RHONE POULENC RORER SA ; BARNEOUD PASCAL (FR); DELAERE PIA (FR); PE) 28 septembre 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1, 2, 5, 8-13
X	WO 95 26408 A (RHONE POULENC RORER SA ; HORELLOU PHILIPPE (FR); MALLET JACQUES (FR) 5 octobre 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1, 2, 5, 8-13
X	WO 94 08026 A (RHONE POULENC RORER SA ; INST NAT SANTE RECH MED (FR); KAHN AXEL (F) 14 avril 1994 cité dans la demande voir le document en entier ---	1, 2, 5, 8-13
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 décembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/01/1998

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sitch, W

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 97/01589

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 558 861 A (RHONE POULENC RORER SA) 8 septembre 1993 voir le document en entier ---	25
A	WO 91 04316 A (MAX PLANCK INST PSYCHIATR ;REGENERON PHARMACEUTICALS INC (US)) 4 avril 1991 voir revendications 91-94 ---	
P, X	HAASE ET AL: "GENE THERAPY OF MURINE MOTOR NEURON DISEASE USING ADENOVIRAL VECTORS FOR NEUROTROPHIC FACTORS" NATURE MEDICINE, vol. 3, no. 4, avril 1997, pages 429-436, XP002050329 voir le document en entier -----	1-6, 8-20, 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9525804 A	28-09-95	FR 2717496 A		22-09-95
		AU 1896295 A		09-10-95
		CA 2184200 A		28-09-95
		EP 0750676 A		02-01-97
		FI 963674 A		17-09-96
		NO 963559 A		26-08-96
		ZA 9502244 A		16-01-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9526408 A	05-10-95	FR 2717824 A		29-09-95
		AU 2141195 A		17-10-95
		EP 0752004 A		08-01-97
		FI 963805 A		24-09-96
		NO 963907 A		18-09-96
		ZA 9502433 A		15-01-96
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9408026 A	14-04-94	AU 4818093 A		26-04-94
		CA 2145535 A		14-04-94
		EP 0669987 A		06-09-95
		FI 951404 A		24-03-95
		HU 72987 A		28-06-96
		JP 8501686 T		27-02-96
		NO 951121 A		23-03-95
		NZ 256018 A		27-07-97
		ZA 9307051 A		17-03-95
-----	-----	-----	-----	-----
EP 0558861 A	08-09-93	FR 2688138 A		10-09-93
		AT 149833 T		15-03-97
		AU 666150 B		01-02-96
		CA 2117466 A		16-09-93
		CZ 9402120 A		15-12-94
		DE 69218255 D		17-04-97
		DE 69218255 T		11-09-97
		EP 0627919 A		14-12-94
		ES 2098558 T		01-05-97
		WO 9317683 A		16-09-93
		HU 70946 A		28-11-95
		IL 103493 A		23-07-96
		JP 7504655 T		25-05-95
		MX 9206109 A		01-09-93
		NO 943256 A		02-09-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0558861 A		SK 104794 A		10-05-95
		US 5527814 A		18-06-96
		ZA 9208213 A		30-04-93
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9104316 A	04-04-91	US 5173480 A		22-12-92
		AT 130365 T		15-12-95
		AU 6740290 A		18-04-91
		CA 2040404 A		16-03-91
		CN 1054099 A		28-08-91
		DE 69023637 D		21-12-95
		DE 69023637 T		17-10-96
		EP 0448707 A		02-10-91
		ES 2084045 T		01-05-96
		GR 90100691 A		20-01-92
		LT 910 A		27-03-95
		LV 10308 A		20-10-94
-----	-----	-----	-----	-----

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ST96025	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR97/01589	International filing date (<i>day month year</i>) 10 September 1997 (10.09.1997)	Priority date (<i>day month year</i>) 13 September 1996 (13.09.1996)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12, A61K 48/00		
Applicant RHONE-POULENC RORER S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

RECEIVED

OCT 21 1999

TECH CENTER 1600/2900

Date of submission of the demand 18 March 1998 (18.03.1998)	Date of completion of this report 04 December 1998 (04.12.1998)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/FR97/01589

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)

the international application as originally filed

the description, pages 2-32, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 1, filed with the letter of 03 November 1998 (03.11.1998),
pages _____, filed with the letter of _____

the claims, Nos. 20-25, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-19, filed with the letter of 03 November 1998 (03.11.1998),
Nos. _____, filed with the letter of _____

the drawings, sheets/fig 1/4-4/4, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/FR97/01589

II. Priority

1. This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
 - copy of the earlier application whose priority has been claimed.
 - translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

see supplemental sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 97/01589**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*)

1. Amendment (PCT Article 34(2)(b))

The use of the English abbreviation ALS in addition to the French abbreviation SLA previously used on page 1 of the present description is acceptable since amyotrophic lateral sclerosis is also shortened to ALS in the prior art (see also D1, page 7, line 18; D2, page 7, line 11; D3, page 7, line 31). The same conclusion applies to claim 1. Furthermore, the clarification added to claim 18, namely "an expression system", does not appear to extend the subject matter of the claim beyond the content of the present application as filed.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 97/01589

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II.3

-

Priority (PCT Article 8)

This Authority is of the opinion that all of the claims enjoy a right of priority as of the filing date of priority document FR 96 11186.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 97/01589

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	3, 4, 6, 7, 14-25	YES
	Claims	1, 2, 5, 8-13	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	3, 4, 6, 7, 14-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The following documents are referred to herein:

D1: WO-A-95/25804
 D2: WO-A-95/26408
 D3: WO-A-94/08026
 D4: EP-A-558861
 D5: WO-A-91/04316

2. **Novelty (PCT Article 33(2))**

Documents D1 and D2 describe the use of a defective adenovirus including a DNA sequence coding for human brain-derived neurotrophic factor (BDNF or GDNF) under the control of a viral promoter, and the preparation of a pharmaceutical composition useful for treating the disease known as ALS (see D1, claim 16). Said compositions may be injected intravenously and thus systemically. Therefore, claims 1, 2, 5 and 8-13 are not novel.

3. **Inventive step (PCT Article 33(3))**

3.1 The use of a composition including neurotrophic factors for the intravenous treatment of ALS is

described in the prior art (see point 2 above, D1, claim 16 and D2, claim 16).

A person skilled in the art seeking an improved ALS treatment would obviously have used a combination of vectors coding for different factors, or a single vector coding for a variety of factors. Moreover, the selection of factors among the ones mentioned in claims 6 and 7 is a selection that a person skilled in the art would have contemplated depending on the circumstances. Therefore, claims 3, 4, 6 and 7 do not involve an inventive step.

3.2 Document D5 is considered to be the prior art closest to claim 14.

D5 describes a pharmaceutical composition including an effective amount of CNTF and a second agent. The second agent is NGF, BDNF or bFGF (see D5, claims 91-94). Therefore, this document suggests that CNTF may be delivered with other factors derived from the central nervous system in order to achieve a desired stimulant effect (see D5, page 44, lines 18-29). The difference between D5 and the subject matter of claim 14 is that claim 14 relates to a composition containing an expression system for two neurotrophic factors.

The problem that the present invention aims to solve may thus be that of finding an alternative to the polypeptide composition that enables a sustained delivery of neurotrophic factors.

Document D3 describes pharmaceutical compositions including adenoviral viruses and the use of these adenoviruses for the expression of nucleotide sequences in the central nervous system. Said vectors preferably contain nucleotide sequences coding for BDNF, CNTF and NT3 (see page 6, line 25

to page 7, line 17). D3 also emphasises that such an adenoviral vector is an ideal tool for infecting nervous system cells, since it enables efficient infection and long-term (sustained) expression of the selected polypeptide (see page 2, lines 22-24 and page 3, lines 9-13). Finally, D3 suggests that using CNTF for treating ALS might be beneficial (see page 7, lines 18-32). Considering these indications, a person skilled in the art seeking to solve the stated problem would simply have combined the teaching of D5 with that of D3 and would thus have prepared a composition containing an adenovirus with two nucleotide sequences coding for CNTF and BDNF, or else a composition containing two adenoviruses that each include a nucleotide sequence coding for CNTF and BDNF. Therefore, the solution proposed in claim 14 is not inventive.

The same objection applies to the subject matter of claims 15 to 20.

- 3.3 Dependent claims 21-23 do not contain any feature which, when combined with the features of any one of the claims to which they refer, might define subject matter that complies with the requirement of inventive step of the PCT. Indeed, the selection of neurotrophic factors is one option that a person skilled in the art would have considered, depending on the circumstances. Therefore, claims 21-23 are obvious.
- 3.4 A pharmaceutical composition including a neurotrophic factor expression system does not involve an inventive step (see 3.2 above). Furthermore, riluzole is known in the prior art as an effective drug for treating ALS. Therefore,

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No
PCT/FR 97/01589

adding riluzole to said pharmaceutical composition does not appear to involve an inventive step, since a person skilled in the art seeking the best possible treatment for a patient with ALS would simply have combined the pharmaceutical composition described above with riluzole. It follows that the subject matter of claim 25 is not inventive.

3.5 The composition of claim 24 is characterised solely in terms of a method for using same. A method for using a product does not *per se* confer an additional feature thereon, since a pharmaceutical composition is defined solely in terms of its structural or functional technical features. For this reason, the subject matter of claims 24 and 14 is identical and the objection raised under point 3.2 to the lack of an inventive step also applies to claim 24.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 08 DEC 1998
WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST96025	POUR SUITE A DONNER		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR97/01589	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10/09/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 13/09/1996	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/12			
Déposant RHONE-POULENC RORER S.A. et al.			

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 3 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I Base du rapport
- II Priorité
- III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV Absence d'unité de l'invention
- V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI Certains documents cités
- VII Irrégularités dans la demande internationale
- VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 18/03/1998	Date d'achèvement du présent rapport J 4. 12. 98
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Pilat, D N° de téléphone (+49-89) 2399-8668



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/01589

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

2-32	version initiale		
1	reçue(s) le	10/11/1998 avec lettre du	03/11/1998

Revendications, N°:

20-25	version initiale		
1-19	reçue(s) le	10/11/1998 avec lettre du	03/11/1998

Dessins, feuilles:

1/4-4/4	version initiale
---------	------------------

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, n°s :
- des dessins, feuilles :

3. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

II. Priorité

1. Le présent rapport a été formulé comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :

- copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/01589

traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.

2. Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

voir feuille séparée

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 3,4,6,7,14-25
	Non : Revendications 1,2,5,8-13
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 3,4,6,7,14-25
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-25
	Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

1) Il est fait référence aux documents suivants:

- D1 WO-A-9525804
- D2 WO-A-9526408
- D3 WO-A-9408026
- D4 EP-A-558861
- D5 WO-A-9104316

Section I: Base du rapport

1) Modification (Article 34 (2)(b) PCT)

L'introduction du terme ALS en complément à l'abréviation SLA déjà mentionnée à la page 1 de la présente description est acceptable car la sclérose latérale amyotrophique identifiée par cet abréviation est également abrégé dans l'art antérieur par le terme ALS (voir aussi D1, p.7, ligne 18; D2, p.7, ligne 11; D3, p.7, ligne 31). La même conclusion s'applique à la revendication 1. De plus, la clarification introduite à la revendication 18, "un système d'expression", ne semble pas étendre l'objet de la revendication au delà du contenu de la présente demande telle que déposée.

Section II: Priorité

2) Priorité (Article 8 PCT)

Cet autorité est de l'opinion que toutes les revendications jouissent d'un droit de priorité datant du dépôt du document de priorité FR 96 11186.

Section V: Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

3) Nouveauté (Article 33 (2) PCT)

Les documents D1 et D2 décrivent l'utilisation d'un adénovirus défectif,

comprenant une séquence d'ADN codant pour le facteur neurotrophique dérivé du cerveau humain (BDNF) ou (GDNF) sous le contrôle d'un promoteur viral et la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la maladie de L'ALS (voir D1 revendication 16). Lesdites compositions peuvent être injectées par voie intraveineuse et donc de façon systémique. Les revendications 1,2, 5, 8-13 ne sont donc pas nouvelles.

4) Activité inventive (Article 33 (3) PCT)

4.1 L'utilisation d'une composition comprenant des facteurs neurotrophiques pour traiter l'ALS par voie intraveineuse est décrite dans l'art antérieur (voir point 3 ci-dessus, D1 revendication 16, D2 revendication 16.).
Pour obtenir un meilleur traitement de l'ALS, l'homme du métier aurait évidemment utilisé une combinaison de vecteurs codant pour des facteurs différents, ou un seul vecteur codant pour des facteurs différents.
De plus, la sélection de facteurs parmi ceux mentionnés aux revendications 6 et 7 se rapporte à un choix que la personne du métier aurait envisagé suivant les circonstances. Les revendications 3, 4, 6, 7 ne comprennent donc pas d'activité inventive.

4.2 Le document D5 est considéré comme l'état de la technique le plus proche par rapport à la revendication 14.
Il décrit une composition pharmaceutiques comprenant une quantité effective de CNTF avec un deuxième agent. Ce deuxième agent est NGF, BDNF ou bFGF (voir D5, revendications 91-94). Ce document suggère donc que CNTF peut être administré avec d'autres facteurs dérivés du système nerveux central afin d'obtenir une effet stimulateur recherché (voir D5, p.44, lignes 18- 29).
La différence entre D5 et l'objet de la revendication 14 est que la revendication 14 se rapporte à une composition comprenant un système d'expression de deux facteurs neurotrophiques.
Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être celui d'obtenir une alternative à la composition polypeptidiques qui permette la délivrance durable des facteurs neurotrophiques.
Le document D3 décrit des compositions pharmaceutiques comprenant des virus adénoviraux et l'utilisation de ces adénovirus pour l'expression de séquence

nucléotidiques dans le système nerveux central. Ces vecteurs contiennent de préférence des séquences nucléotidiques codant pour le BDNF, CNTF et NT3 (voir p.6, ligne 25-p.7 ligne 17). D3 souligne aussi qu'un tel vecteur adénoviral est un outil idéal pour infecter les cellules du système nerveux, car il permet une infection efficiente et une expression à long terme (durable) du polypeptide choisi (voir p.2, lignes 22-24 et p.3 lignes 9-13). D3 suggère enfin qu'une utilisation de CNTF pour le traitement de l'ALS pourrait être bénéfique (voir p.7, lignes 18-32). A la lumière de ces indications, et pour résoudre le problème posé, l'homme du métier aurait simplement combiné l'enseignement de D5 avec celui de D3 et aurait donc préparé une composition comprenant un adénovirus comprenant deux séquences nucléotidiques codant pour CNTF et BDNF ou encore une composition comprenant deux adénovirus comprenant chacun une séquence nucléotidique codant pour CNTF et pour BDNF. La solution proposée dans la revendication 14 n'est donc pas inventive.

La même objection s'applique à l'objet des revendications 15 à 20.

- 4.3 Les revendications dépendantes 21-23 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfère, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive. En effet, le choix des facteurs neurotrophiques est une possibilité que l'homme du métier aurait considéré selon les circonstances. Les revendications 21-23 sont donc évidentes.
- 4.4 Une composition pharmaceutique comprenant un système d'expression de facteurs neurotrophiques n'implique pas d'activité inventive (voir 4.2 ci-dessus). De plus, le riluzole est connu dans l'art antérieur comme un médicament efficace destiné au traitement de la SLA ou ALS. L'addition de riluzole à ladite composition pharmaceutique ne semble donc pas comprendre d'activité inventive, car l'homme du métier soucieux de traiter au mieux un patient atteint de ALS ou SLA aurait simplement combiné la composition pharmaceutique décrite ci-dessus avec du riluzole. L'objet de la revendication 25 n'est donc pas inventif.
- 4.5 La composition de la revendication 24 est caractérisée uniquement par un mode d'application. Le simple mode d'application d'un produit ne confère aucune caractéristique supplémentaire à ce produit, puisqu'une composition

pharmaceutique est uniquement définie par ses caractéristiques techniques structurales ou fonctionnelles. Pour cette raison l'objet des revendication 24 et 14 est identique et l'objection concernant une absence d'activité inventive soulevée au point 4.2 s'applique à la revendication 24.

METHODE DE TRAITEMENT DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

La présente invention concerne une nouvelle méthode pour le traitement de maladies motoneurales et en particulier de la sclérose latérale amyotrophique. Elle concerne également des vecteurs et des compositions pharmaceutiques permettant l'expression prolongée de facteurs thérapeutiques, utilisables pour le traitement de la SLA. Plus précisément, la présente invention concerne le traitement de la SLA par administration systémique de gènes thérapeutiques.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA ou ALS), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot et maladie de Lou Gehrig a été décrite pour la première fois par Charcot en 1865. La SLA est une maladie mortelle résultant de la dégénérescence des motoneurones et des voies corticospinales. Avec une incidence actuellement de 2,5/100 000 et en constante augmentation, une prévalence de 6-10/100 000, la SLA affecte 90 000 personnes dans les pays développés, pour la plupart des adultes encore jeunes (entre 50 et 60 ans). La maladie s'accompagne d'une paralysie progressive, conduisant à la perte totale des fonctions motrices et respiratoires puis à la mort dans un délai de deux à huit ans après l'apparition des premiers symptômes (trois ans en moyenne).

5 % des cas de SLA sont d'origine familiale et 95 % des cas sont sporadiques. L'origine physiopathologique ces formes sporadiques de SLA demeure inconnue. Plusieurs hypothèses ont été proposées. La dégénérescence motoneurale pourrait résulter d'une altération du métabolisme du glutamate conduisant à une augmentation des concentrations de cet acide aminé excitateur dans le cortex moteur et la moelle épinière (hypothèse "excitotoxique", revue dans Rothstein, 1995). La possibilité d'une composante autoimmune a également été invoquée sur la base de la présence d'auto-anticorps contre les canaux calciques sensibles au voltage chez certains patients (revue dans Appel et coll., 1995). L'implication de facteurs environnementaux tels l'exposition à certains virus (revue dans Gauthier, 1995), ou à l'aluminium (Yase, 1984) est également possible.

REVENDICATIONS

- 1 Utilisation d'un système d'expression de facteurs neurotrophiques pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de l'ALS par administration systémique
- 5 2 Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le système d'expression comprend une cassette d'expression composée d'un acide nucléique codant pour un facteur neurotrophique sous le contrôle d'un promoteur transcriptionnel
- 10 3 Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le système d'expression comprend deux cassettes d'expression composées chacune d'un acide nucléique codant chacun pour un facteur neurotrophique différent, sous le contrôle d'un promoteur transcriptionnel
- 15 4 Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le système d'expression comprend une cassette d'expression composée de deux acides nucléiques codant pour un facteur neurotrophique différent, sous le contrôle d'un promoteur transcriptionnel unique (unité bicistronique)
- 5 5 Utilisation selon la revendication 2 caractérisée en ce que le facteur neurotrophique est choisi parmi le GDNF, le CNTF, le BDNF et le NT3
- 20 6 Utilisation selon la revendication 3 ou 4 caractérisée en ce que chaque acide nucléique code pour un facteur neurotrophique différent choisi parmi le GDNF, le CNTF, le BDNF et le NT3.
- 7 Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que le système d'expression comprend un acide nucléique codant pour le CNTF et un acide nucléique codant pour le GDNF
- 25 8 Utilisation selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisée en ce que les cassettes d'expression font partie d'un vecteur

9. Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que les cassettes d'expression font partie d'un vecteur plasmidique
10. Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que les cassettes d'expression font partie d'un vecteur viral
- 5 11. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que le vecteur viral est un vecteur adenoviral
12. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que promoteur est un promoteur constitutif eucaryote ou viral
13. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que 10 l'administration systemique est une administration intraveineuse
14. Composition pharmaceutique destinée au traitement des maladies dégénératives des motoneurones comprenant un système d'expression de deux facteurs neurotrophiques
15. Composition selon la revendication 14 caractérisée en ce que ledit système comprend deux vecteur de transfert de gène portant chacun un acide nucléique codant pour un facteur neurotrophique différent
16. Composition selon la revendication 14 caractérisée en ce que ledit système comprend un vecteur de transfert de gène portant une cassette permettant l'expression concomitante de deux facteurs neurotrophiques différents
- 20 17. Composition selon la revendication 15 ou 16 caractérisée en ce que les vecteurs sont des vecteurs viraux
18. Composition selon la revendication 17 caractérisée en ce que les vecteurs sont des adenovirus
19. Composition selon la revendication 15 ou 16 caractérisée en ce que les vecteurs 25 sont des vecteurs plasmidiques